

Kalle Jokelainen

Suurentuneet maksa-arvot – mitä sitten?

Poikkeavia maksa-arvoja havaitaan laboratorioautomaatiikan ansiosta yhä useammin oireettomilla tai varsin epämääräisin oirein tutkimuksiin hakeutuneilla henkilöillä. Valtaosa maassamme todetuista lievästi suurentuneista maksa-arvoista on seurausta liiallisesta alkoholinkäytöstä, lääkeaineesta tai ylipainoon liittyvästä rasvamaksasta. Kroonisten virushepatiittien määrä Suomessa kuitenkin lisääntyy, ja maksan autoimmuunisairauksiakin todetaan aikaisempaa enemmän. Oireettoman henkilön lievästi poikkeavien maksa-arvojen intensiivinen selvittely voi helposti johtaa tarpeettomiin ja aikaa vieviin tutkimuksiin tai jopa toimenpidekomplikaatioihin. Toisaalta poikkeavien maksa-arvojen huomiotta jättäminen saattaa johtaa hoidettavan maksasairauden diagnoosiin ja hoidon viivästymiseen. Koska merkittävä osa poikkeavista maksa-arvoista todetaan nykyään työterveys- ja perusterveydenhuollossa, on potilaan omalääkäri siksi keskeisessä asemassa mahdollisia jatkotutkimuksia ohjelmoitaessa. Huolellisen anamneesin ja statuksen lisäksi systemaattinen tutkimusten kohdentaminen johtaa usein nopeimmin oikeaan diagnoosiin ja hoidon tarpeen arvioon.

Maksa-arvoilla tarkoitetaan maksan toimintaa selvittäviä laboratorio-arvoja, jotka tutkitaan verinäytteistä. Yleisimmät määritettävät maksa-arvot ovat plasman alaniiniaminotransferaasin (ALAT), aspartaattiaminotransferaasin (ASAT), alkali-sen fosfataasin (AFOS) ja glutamyyli transferaasin (GT) pitoisuudet. Laajemmin käsitettynä maksa-arvoihin voidaan lukea myös plasman bilirubiinin (Bil), konjugoituneen bilirubiinin (Bil-kj) ja prealbumiinin pitoisuudet sekä veren hyytymistä mittaava tromboplastiiniaika (TT/INR). Kullekin parametrille on määritelty laboratorikohtaiset viitearvot, jotka saattavat hieman vaihdella sukupuolen ja potilaan iän mukaan (1). Vaikka maksa-arvojen poikkeavuuden ja maksavaurion vaikeuden välillä ei aina vallitsekaan lineaarinen korrelaatio, akuuteissa maksasairauksissa huomattavan poikkeavat maksa-arvot viittaavat yleensä merkittävään maksavaurioon. Toisaalta toistetuista viitearvoista lievästi poikkeavat (± 2 keskihajontaa, SD) arvot saattavat edustaa normaalia biologista vaihtelua ilman varsinaista maksasairautta (2). Viitearvojen tiukentamista on suositeltu rasva-

maksan tehokkaammaksi havaitsemiseksi, ja sekä miesten että naisten plasman ALAT-pitoisuuden ylärajaa onkin ehdotettu pienennettäväksi noin 10 U/l aiempaan verrattuna.

Verenkierrossa oleva ALAT on peräisin pääosin maksasoluista eli suurentunut pitoisuus viittaa vahvasti maksasoluvaurioon. Koska ASAT-entsyymii esiintyy maksan lisäksi muun muassa sydämessä, luustolihaksessa, keuhkoissa ja aivoissa, voi ASAT-arvon suurenemisen syynä olla maksasoluvaurion lisäksi myös patologinen prosessi näissä elimissä (TAULUKKO 1) (3). Suurentunut AFOS-pitoisuus viittaa vahvasti sappitiehyiden sairauteen ja usein myös sapen virtauksen häiriöön, mutta suurentuneita pitoisuuksia voidaan todeta myös luuston ja suoliston sairauksissa (TAULUKKO 2) (3). Tällöin erotusdiagnostiikassa voidaan tarvittaessa käyttää hyväksi AFOS-isoentsyymimääritystä. Plasman GT on valtaosin peräisin sekä sappitiehyiden epiteelistä että maksasoluista, ja arvon suurenemisen syynä on yleensä sapen virtauksen häiriö, rasvamaksa tai haitallinen alkoholinkulutus. Suurentunut konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuus viittaa muun

TAULUKKO 1. Aminotransferaasipitoisuuksien (ALAT ja ASAT) suurentumisen syytä.

Sairaus	Tutkimus
Akuutti A-hepatiitti	A-hepatiittivasta-ainepitoisuus (HAVAb)
Krooninen C-hepatiitti	C-hepatiittivasta-ainepitoisuus (HCVAb)
Krooninen B-hepatiitti	B-hepatiitin pinta-antigeenin (HBsAg) pitoisuus
Alkoholin haitallinen käyttö	ASAT/ALAT-pitoisuuksien suhde, niukkahiilihydraattisen transferriinin (CDT) ja IgA-pitoisuudet
Autoimmuuni-hepatiitti	Sileälihas- ja tumavasta-ainepitoisuudet, IgG-pitoisuus
Rasvamaksa	Plasman glukoosipitoisuus, HbA _{1c} -arvo, lipidiarvot, kaiku- tai magneettikuvaus
Kilpirauhasen toimintahäiriö	Tyreotropiini- ja T ₄ v-pitoisuudet
Keliakia	Kudostransglutaminaasin IgA-vasta-ainepitoisuus (tTGAbA)
Epstein-Barrin virus (EBV)	EBV-vasta-ainepitoisuus
Sytomegalovirus (CMV)	CMV:n nukleiinihapon osoitus
Hemokromatoosi	Ferritiinipitoisuus, seerumin transferriinin kyllästeisyys, HFE-geenitesti
Alfa ₁ -antitrypsiinin puute	Alfa ₁ -antitrypsiinipitoisuus
Hepatolentikulaa-rinen rappeuma (Wilsonin tauti)	Seruloplasmiinipitoisuus, vuorokausivirtsan kuparipitoisuus
Sydäntapahtuma	EKG, troponiini T -pitoisuus
Luustolihasen sairaudet	Kreatiini-kinaasipitoisuus
Krooninen ihoporfyria	Vuorokausivirtsan porfyriinipitoisuus
Maksan kasvaimet	Kuvantaminen

muassa lisääntyneeseen punasolujen hajoamiseen (hemolyyysi) tai synnynnäiseen bilirubiinin aineenvaihduntahäiriöön, kuten Gilbertin oireyhtymään. Konjugoituneen bilirubiinin määrän lisääntyminen johtuu tavallisesti sapenvirtauksen mekaanisesta esteestä (kolestasista) tai maksasolujen heikentyneestä kyvystä siirtää konjugoitunutta bilirubiinia edelleen sappitiehysiin (3). Prealbumiini on maksan tuottama valkuaisaine, joka verenkierrossa sitoo muun muassa tyroksiinia ja A-vitamiinia.

TAULUKKO 2. Plasman suurentuneen AFOS-arvon syytä.

Sairaus	Tutkimus
Sappikivitauti	Kaikukuvaus, MRCP
Sappiteiden/haiman kasvaimet	Kuvantaminen
Primaarinen biliaarinen kolangiitti	Mitokondriovasta-ainetutkimus, IgM-pitoisuus
Primaarinen sklerosoiva kolangiitti	P-ANCA, MRCP, ERC
Autoimmuunipankreatiitti tai -kolangiitti	IgG4-pitoisuus
Maksasarkoidoosi	LZM-pitoisuus, ACE-pitoisuus
Maksan kasvaimet	Kuvantaminen
Luuston ja suoliston sairaudet	AFOS-isoentsyymimääritys

MRCP = magneettikolangiografia, P-ANCA = neutrofiilien sytoplasma-antigeenin vasta-ainetutkimus, ERC = endoskooppinen retrogradinen kolangiografia, LZM = lysotsyymi, ACE = angiotensiinikonvertaasi

Prealbumiinipitoisuuden pienentyminen viittaa maksan heikentyneeseen kykyyn syntetisoida kyseistä proteiinia. Tromboplastiiniaika taas mittaa maksan tuottamien hyytymistekijöiden (FII, FVII ja FX) yhteisvaikutusta. Koska FVII:n puoliintumisaika on noin viisi tuntia, tromboplastiiniaika reagoi melko nopeasti maksan synteesikyvyn muutoksiin.

Maksa-arvojen (usein ALAT ja AFOS) määrittäminen kuuluu nykyään useimpiin rutiinimaisesti tilattaviin laboratoriopaketteihin, vaikka potilaalla ei olisikaan varsinaisia maksasairautten viittaavia oireita tai löydöksiä (4). Esimerkiksi HUSLABissa tehdään vuosittain noin 650 000 ALAT- ja noin 350 000 AFOS-määrittystä (Lasse Uotila, henkilökohtainen tiedonanto). Jopa 9–20 %:lla oireettomista henkilöistä voidaan todeta suurentuneita maksa-arvoja, mutta toisaalta vain noin 5 %:lla poikkeavien arvojen syyksi paljastuu merkittävä maksasairaus (5). Lievästi suurentuneiden maksa-arvojen intensiivinen selvittely voi siten helposti johtaa tarpeettomiin tutkimuksiin ja niihin liittyviin komplikaatioihin sekä lisäkustannuksiin. Toisaalta poikkeavien maksa-arvojen huomiotta jättäminen saattaa johtaa maksasairauden diagnoosiin ja hoidon viivästymiseen (6). Työterveys- ja perusterveydenhuollossa työsken-

Ydinasiat

- » Suurentuneet maksa-arvot ovat tavallisen löydös oireettomilla ja varsin epämääräisin oirein tutkimukseen hakeutuneillakin henkilöillä.
- » Valtaosa lievästi suurentuneista maksa-arvoista on seurausta liiallisesta alkoholin käytöstä, lääkaineesta tai ylipainoon liittyvästä rasvamaksasta.
- » Selviteltäessä suurentuneita maksa-arvoja on usein tarkoituksenmukaista puhua erikseen aminotransferaasi- eli ASAT- ja ALAT-voittoisesta sekä AFOS-voittoisesta maksa-arvojen suurenemisesta.
- » Huolellisen anamneesin ja statuksen lisäksi systemaattinen tutkimusten kohdentaminen johtaa nopeimmin oikeaan diagnoosiin sekä hoidon tarpeen arvioon.

televät lääkärit ovat keskeisessä asemassa oireettoman potilaan poikkeavien maksa-arvojen selvittämisessä. Systemaattinen toimintamalli tuottaa tällöin usein parhaan tuloksen.

Anamneesi ja status

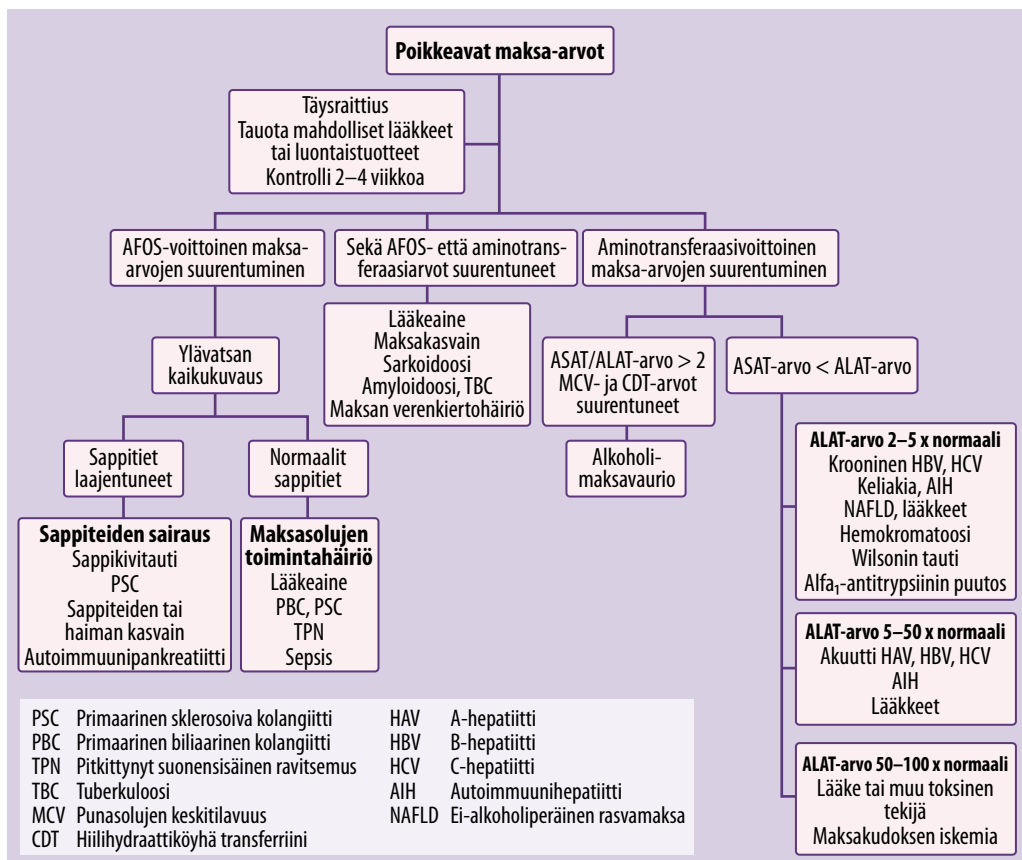
Huolellisen anamneesin merkitys poikkeavien maksa-arvojen syiden selvittelyssä on keskeinen. Tiedossa olevien perussairauksien ja käytössä olevien reseptilääkkeiden tarkistamisen lisäksi tulisi aina varmistaa, onko potilaalla käytössään hormonivalmisteita, lisäravinteita, hivenaineita, vitamiini- tai luontaistuotteita tai mahdollisesti reseptivapaita lääkevalmisteita. Varsinkin alkoholin ja muiden päihteiden käyttö on aina syytä selvittää erityisen tarkasti. Merkittävään painon muutokseen – varsinkin lihomiseen – voi liittyä maksa-arvojen suurentumista, minkä vuoksi myös äskettäiset muutokset potilaan painossa tulisi kartoittaa. Työperäiset kemikaalialistukset, matkustusanamneesi, altistuminen verelle tai muille ruumiin eritteille sekä mahdollisten perinnöllisten maksasairauksien esiintyminen suvussa on myös selvitettävä.

Kliinisessä tutkimisessa maksasairauksiin liittyvien tyypillisten statuslöydösten lisäksi olisi syytä kiinnittää huomiota myös mahdollisiin liitännäisoiroiisiin, kuten ripuliin (keliakia, tulehduksellisiin suolistosairauksiin liittyvä primaarinen sklerosoiva kolangiitti eli PSC), kroonisiin niveloireisiin (B-hepatiitti, hemokromatoosi), ihomuutoksiin (krooninen ihoporfyria, hemokromatoosi), mahdollisiin keuhko-oireisiin (alfa₁-antitrypsiinin puutos) ja jopa neuropsykiatriisiin ongelmiin (Wilsonin tauti) (7).

Poikkeavien maksa-arvojen tulkinta

Selviteltäessä suurentuneiden maksa-arvojen etiologiaa on usein tarkoituksenmukaista puhua erikseen aminotransferaasi- eli ASAT- ja ALAT-voittoisesta tai AFOS-voittoisesta maksa-arvojen suurenemisestä. Myös näiden sekamuotoja sekä pelkästään GT- ja bilirubiiniarvojen suurenemisiä voi esiintyä.

Aminotransferaasivoittainen maksa-arvojen suureneminen viittaa maksakudosvaurioon (**TAULUKKO 1**). Mikäli maksa-arvot ovat jonkin verran suurentuneet ($> 2\text{--}5 \times$ viitearvon yläraja), suositellaan maksa-arvoihin mahdollisesti vaikuttavien tekijöiden, kuten alkoholin, lääkkeiden, hormonivalmisteiden ja luontais- tuotteiden käytön, eliminaation jälkeen tarkistamaan laboratoriotutkimukset noin 2–4 viikon kuluttua. Mikäli arvot eivät ole pienentyneet, on tällöin syytä sulkea verikokein pois virushepatiitit, keliakia, kilpirauhasen toimintahäiriö, alfa₁-antitrypsiinin puutos sekä maksan autoimmuuni- ja kertymäsairaudet. ASAT/ALAT-suhteen yli kaksinkertainen suureneminen viittaa vahvasti alkoholiperäiseen syyhyn, samoin suurentunut niukka- ja liihydraattisen transferriinin (CDT) pitoisuus. Mahdollinen maksan verenkiertohäiriökin tulee sulkea pois kuvantamalla maksan verisuonet. Tällöin ylävatsan dopplerkaikukuvaus on usein riittävä, mutta tarvittaessa voidaan käyttää myös magneettikuvausta (MK) tai tietokonetomografiaa (TT). Mikäli näissä tutkimuksissa ei löydy maksa-arvojen poikkeavuutta selittävää eivät- kä maksa-arvot pienene muutaman kuukau- den seurannassa, suositellaan maksabiopsiaa (**KUVA**). Jos aminotransferaasipitoisuudet ovat



KUVA. Poikkeavien maksa-arvojen etiologian selvittämiseksi edetään verikokeiden ja kuvantamistutkimusten jälkeen tarvittaessa maksabiopsiaan.

merkittävästi suurentuneet (> 10–50 x viitearvon yläraja) tai todetaan merkkejä maksan synteesikyvyn heikkenemisestä (tromboplastiiniajan tai prealbumiiniarvojen pienentyminen), on syytä harkita potilaan lähettämistä päivystykselliseen arvioon. Myös kuvantamistutkimuksissa todettu tuore maksan verisuonten – tavallisesti porttilaskimon tai sen haarojen – tukos vaatii usein välitöntä arviota ja hoidon aloittamista erikoissairaanhoidossa.

AFOS-voittaisen maksa-arvojen suurenemisen syy on tavallisesti sappitiehyiden sairaus tai häiriö sapen virtauksessa (**TAULUKKO 2**). Hyvin usein samanaikaisesti havaitaan GT-pitoisuuden suurenemista ja sapen erittymisen häiriön yhteydessä myös suurentuneita bilirubiiniarvoja. Tällöin bilirubiini on pääosin konjugoitunutta. AFOS-voittaisen maksa-arvojen suurenemisen yhteydessä perustutkimus on

maksan ja sappiteiden kuvantaminen joko kaikukuvausella, TT:llä tai sappiteiden MK:lla. Mikäli sappitiehyet kuvantuvat normaalilaajuisina, saattaa AFOS-arvon suurenemisen syynä olla lääkeaine, pienten sappitiehyiden sairaus (primaarinen biliaarinen kolangiitti, PBC), vaikea infektio (yleensä sepsis) tai joskus suonensisäisen ravitsemuksen pitkittyminen. Jos AFOS- ja GT-arvojen lisäksi myös bilirubiinipitoisuus on suurentunut, on kysymyksessä niin sanottu maksansisäinen kolestaasi eli häiriö maksasolujen kyvyssä erittää bilirubiinia sappitiehyisiin. Syynä tähän on yleensä jokin lääkeaine tai muu elimistölle vieras kemiallinen yhdiste, mutta vaikeasti kolestaattisia maksa-arvoja todetaan joskus myös hepatiittien ja maksan voimakkaan rasvoittumisen yhteydessä. Mikäli kuvannettaessa havaitaan sappitiet laajentuneiksi, on kysymyksessä mekaaninen

sapen virtauksen este eli tavallisimmin sappikivitauti tai sen komplikaatio. Sappitiehyiden laajentumiseen voivat johtaa myös niitä ahtauttavat prosessit, kuten PSC, sappiteiden pahanlaatuiset kasvaimet, haiman muutokset (haimakysta, autoimmuunipankreatiitti, haimakasvaimet) tai papillan tukkiva muutos. Jos huolellisessa anamneesissa, normaaleissa kuvantamistutkimuksissa ja kohdennetuissa laboratoriotutkimuksissa ei löydy AFOS-voittoista maksa-arvojen suurenemista selittävää, edetään endoskooppiseen retrogradiseen kolangiografiaan (ERC) tai maksabiopsiaan (**KUVA**).

Suurentuneet AFOS-, ALAT- ja ASAT-pitoisuudet. Samanaikaisesti suurentuneita aminotransferaasi- ja AFOS-pitoisuuksia voivat aiheuttaa muun muassa monet lääkeaineet, maksan syöpäkasvaimet, sarkoidoosi, amyloidoosi, tuberkuloosi, vaikea sydämen oikean kammion vajaatoiminta sekä maksavaltimon, porttilaskimon tai maksalaskimoiden tukos (**KUVA**).

Isoloituneen konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuuden suureneminen viittaa tavallisesti hemolyysiin tai häiriöön bilirubiinin aineenvaihdunnassa (tavallisimmin Gilbertin oireyhtymä). Lievästi suurentunut GT-arvo ei vaadi lisätutkimuksia, kun muut maksa-arvot ovat viitealueella. Hoitavan lääkärin olisi tällöin kuitenkin hyvä varmistaa, ettei potilaan alkoholiinkäyttö ole haitallisen runsasta.

Lopuksi

Poikkeavat maksa-arvot ovat hyvin yleinen laboratoriolöydös, ja lievästi suurentuneita maksa-arvoja voidaan todeta jopa viidenneksellä oireettomista henkilöistä. Huolellinen anamneesi ja status ovat keskeisessä asemassa selvitetäessä poikkeavien laboratorioarvojen etiologiaa. Maksa-arvojen tarkistaminen muutaman viikon täysraittisuuden ja maksan toimintaan mahdollisesti vaikuttavien lääkeaineiden tai lisäravinteiden käytön tauottamisen jälkeen on tarpeen. Mikäli maksa-arvot eivät tehtyjen interventtioiden jälkeen lähde seurannassa korjaantumaan, edetään jatkotutkimuksiin. Tällöin edetään systemaattisesti lisäverikokeista kuvantamistutkimuksiin ja tarvittaessa edelleen maksabiopsiaan, mikä johtaa usein nopeimmin oikeaan diagnoosiin sekä hoidon aloitukseen. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, ym. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. Clin Chem 2000;46:2027–49.
2. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide to clinicians. CMAJ 2005;172:367–79.
3. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. N Engl J Med 2000;342:1266–71.
4. Limdi JK, Hyde GM. Evaluation of abnormal liver function tests. Postgrad Med J 2003;79:307–12.
5. Radcke S, Dillon JF, Murray AL. A systematic review of the prevalence of mildly abnormal liver function tests and associated health outcomes. Eur J Gastroenterol Hepatol 2015;27:1–7.
6. Aragon G, Younossi ZM. When and how to evaluate mildly elevated liver enzymes in apparently healthy patients. Cleve Clin J Med 2010;77:195–204.
7. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. Lancet 2008;371:838–51.

KALLE JOKELAINEN, sisätautien ja gastroenterologian erikoislääkäri
Vatsakeskus, Meilahden sairaala, HUS

SIDONNAISUUDET

Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (MSD), luentopalkkio (Olympus, Roche)

SUMMARY

Elevated liver enzymes – what next?

Owing to laboratory automation, elevated liver enzymes are increasingly found in persons who are either asymptomatic or present with vague symptoms. The majority of slightly elevated liver enzymes detected in Finland result from excessive alcohol use, a drug or non-alcoholic fatty liver disease. On the other hand, disregarding pathological liver enzymes may lead to a delay of the treatment of a liver disease. In addition to careful anamnesis and status, systematic targeting of investigations is often the quickest way to correct diagnosis and assessment of need for treatment.